

BIOHIT HealthCare

Innovating for Health

GastroPanel® Pepsinogen I

ELISA-testi ihmisen pepsinogeeni I:n määrittämiseen EDTA-plasmasta osana GastroPanel-tutkimusta

KÄYTTÖOHJE

GastroPanel®

Product Family
606 400

REF 606 010










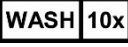





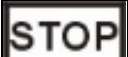

IVD

CE

For *in vitro* diagnostic use
Store at 2-8 °C upon receipt

Biohit Oyj Laippatie 1, FI-00880 Helsinki, Finland
Tel. +358 9 773 861, info@biohit.fi, www.biohithealthcare.com

ETIKETTEIHIN MERKITYYJEN SYMBOLIEN SELITYKSET

	Suomi
	<i>In vitro</i> -diagnostiseen käyttöön
	Kataloginumero
	Eränumero
	Käytä ennen
	Lue käyttöohjeet
	Lämpötilarajoitteet Säilytys +2...+8 °C
	96 määritystä
	Älä käytä uudelleen
	CE-merkintä
	Pesupuskurikonsentraatti (10x)
	Näytteen laimennuspuskuri
	Kalibraattori
	Kontrolli
	Konjugaatti
	Substraatti
	Pysäytysliuos
	0-näyteliuos

KÄYTTÖOHJE

Suomi

Huomautus: Muut kieliversiot saatavilla osoitteessa www.biohithealthcare.com

GastroPanel® Pepsinogeeni I

Kat. nro 606 010

1. JOHDANTO – GASTROPANEL®	5
2. PEPSINOGEENI I GASTROPANEL®-TUTKIMUKSEN OSANA	7
3. KÄYTTÖTARKOITUS	7
4. PEPSINOGEENI I – TAUSTAA	7
5. TESTIN PERIAATE	8
6. VAROITUKSET JA VAROTOIMET	8
7. ARVOJEN JÄLJITETTÄVYYS	8
8. TESTIPAKKAUKSEN SISÄLTÖ, REAGENSSEIEN VALMISTUS JA SISÄLLÖN SÄILYVYYS	8
8.1. Mikrotiitterilevy	9
8.2. Pesupuskurikonsentraatti (10x)	9
8.3. Näytteen laimennuspuskuri	9
8.4. 0-näyteliuos	9
8.5. Kalibraattorit	9
8.6. Kontrolli	9
8.7. Konjugaatti	9
8.8. Substraattiliuos	10
8.9. Pysäytysliuos	10
8.10. Inkubaatiokalvot	10
8.11. Käyttöohjeet	10
9. NÄYTTEEN OTTAMINEN JA KÄSITTELEMINEN	10
9.1. Näytteen pakastaminen	10
9.2. Gastriini-17-stimulaatio	10
10. TARVITTAVAT MATERIAALIT, JOTKA EIVÄT SISÄLLY PAKKAUKSEEN	10
10.1. Manuaalinen menetelmä	10
10.2. Automaatit	11
11. SÄILYTTÄMINEN JA SÄILYVYYS	11
12. TESTIMENETELMÄ	11

12.1. Manuaalinen menetelmä	11
12.2. Automaattimenetelmä.....	14
13. TULOKSET	14
13.1. Laaduntarkkailun arvot	14
13.2. Tulosten laskenta	14
13.3. Tulosten tulkinta	15
13.4. Viitearvot	15
14. MENETELMÄN RAJOITUKSET	15
15. ANALYTTINEN SUORITUSKYKY.....	15
16. DIAGNOSTINEN SUORITUSKYKY.....	17
17. GASTROPANEL [®] -TULOSTEN TULKINTA.....	17
17.1. Terve maha	17
17.2. Rungas haponeeritys.....	18
17.3. Vähentynyt haponeeritys PPI-lääkityksen seurauksena.....	18
17.4. Pinnallinen (ei-atrofinen), <i>Helicobacter pylori</i> -infektioon liittyvä gastriitti.....	18
17.5. Korpuksen atrofinen gastriitti	19
17.6. Antrumien atrofinen gastriitti	19
17.7. Antrumien ja korpuksen atrofinen gastriitti	19
17.8. PPI-lääkitys	19
18. LÄHTEET	23
19. JULKAISUPÄIVÄ	26
20. TAKUU.....	26
21. TILAUSTIEDOT	26
MUISTIINPANOJA.....	27
22. MENETELMÄN LYHYT KUVAUS.....	28

1. JOHDANTO – GASTROPANEL®

GastroPanel® on diagnostinen testi *Helicobacter pylori* (*Hp*) -infektion (5–80 prosentilla maailman väestöstä) toteamiseen, kaikkien dyspepsiapotilaiden (20–40 prosenttia länsimaiden väestöstä) tutkimiseen sekä atrofisen gastriitin (AG) ja siihen liittyvien riskien, kuten maha- ja ruokatorvisyövän, seulontaan (1–3). Atrofisen gastriitti lisää myös B12-vitamiinin, raudan, magnesiumin, sinkin, kalsiumin ja joidenkin lääkkeiden imeytymishäiriön riskiä. GastroPanel määrittää tärkeitä mahalaukun biomerkkiaineita, jotka säätelevät normaalin mahalaukun fysiologista toimintaa. Nämä neljä biomerkkiainetta ovat pepsinogeeni I (PGI), pepsinogeeni II (PGII), amidoitunut gastriini-17 (G-17) ja *Hp*-vasta-aineet, jotka kuvaavat mahalaukun limakalvon tilaa ja toimintaa (1–6). Mikä tärkeintä, testipaneeli antaa tarkat arviot korpuksen ja antrumien limakalvon mahahapon ja gastriini-17:n erityskyvystä sekä tietoa tärkeistä mahalaukun patologioista, kuten tulehduksesta ja atrofisen gastriitin vaikeusasteesta ja sijainnista (7–9). Nämä seikat voivat merkitä kohonnutta mahalaukun syövän riskiä (1).

Näiden neljän biomerkkiaineen normaalit tasot veren plasmassa kuvaavat mahalaukun limakalvon normaalia tilaa ja toimintaa, ja epänormaalit tasot puolestaan ovat epäterveen mahalaukun merkki ja kuvastavat häiriöitä korpuksen mahahapon, pepsinogeenien ja gastriini-17:n erityksen takaisinkytkentämekanismien välillä. Gastriini-17 voidaan määrittää kahdella tavalla: gastriini-17-basaaliarvoista (G-17b) ja stimuloituista gastriini-17-arvoista (G-17s). Jälkimmäinen määrittäminen on erityisen tärkeää, koska sen avulla voidaan erottaa antrumien toiminnallinen häiriö (G-17s normaali) antrumien atrofisesta gastriitista (G-17s ei kohoa atrofisessa gastriitissa) (10, 11).

GastroPanel, ensimmäinen noninvasiivinen mahalaukun limakalvon terveyttä mittaava tutkimuspaneeli on ainutlaatuinen, koska sen tulokset voidaan tulkita tietokoneella, GastroSoft-ohjelmalla (<http://www.GastroPanel.com>), joka on kehitetty tätä tarkoitusta varten. GastroPanel-tulokset luokitellaan mahalaukun morfologian mukaan viiteen mahdolliseen diagnoosiluokkaan: 1) normaali limakalvo, 2) pinnallinen gastriitti tai ei-atrofisen (*Hp*) gastriitti, 3) korpuksen atrofisen gastriitti, 4) antrumien atrofisen gastriitti ja 5) antrumien ja korpuksen gastriitti (pangastriitti) (11, 12). GastroPanel on optimoitu käytettäväksi gastriitin luokitteluun yhdessä gastriitin Sydneyn luokituksen (USS, Updated Sydney System) kanssa, joka perustuu samoihin viiteen diagnoosivaihtoehtoon (13). Lisäksi on kolme muuta mahalaukun toimintahäiriöille tyypillistä merkkiaineprofiliia, joissa mahalaukun morfologia on normaali (lisätietoja kohdassa 17).

GastroPanel on validoitu useassa laajassa koepalavarmistetussa tutkimuksessa (14,15), jotka sisältyvät aiheesta julkaistuun meta-analyysiin (16). Näiden tutkimusten avulla on voitu määrittää viitearvot (raja-arvot) paneelin kullekin yksittäiselle biomerkkiaineelle silmälläpitäen viiden histologisen päätepisteen ennustamista. Lisäksi näillä tutkimuksilla on vahvistettu GastroPanel-tutkimuksen suuri tarkkuus tärkeimmän päätepisteen, kohtalaisen tai vaikean atrofisen gastriitin, tunnistamisessa (14–16). Normaalit PGI- ja PGII-arvot sekä niiden suhde (PGI/PGII) sulkevat korpuksen atrofisen gastriitin mahdollisuuden pois yli 95 prosentin negatiivisella ennustearvolla. Viitearvojen alapuolella olevat PGI- ja PGII-arvot sekä niiden suhde vuorostaan ennustavat kohtuullisesta vaikeaan vaihtelevaa atrofista gastriittia ROC-käyrän alle jäävän alueen (AUC) arvoilla, jotka ovat suurempia kuin 0,950 riittävän otoskoon ja USS-hyväksytyillä sarjoilla (1, 2, 3, 16, 17).

Tiivistetysti PGI-pitoisuudet ovat korpuksen atrofisessa gastriitissa (ja pangastriitissa) matalia ja muissa tiloissa normaaliarvojen rajoissa. Kohonneet PGII-pitoisuudet kuvastavat mahalaukun limakalvon tulehdusta, ja korkeimmat arvot löydetään *Hp*-infektion aiheuttamassa ei-atrofisessa gastriitissa. G-17b-arvot ovat korkeimmillaan korpuksen atrofisessa gastriitissa, jolloin atrofisesta limakalvosta johtuen haponerityksen

aiheuttama negatiivinen säätelymekanismi puuttuu, mikä johtaa antrumim limakalvon G-17 erityksen kontrolloimattomaan lisääntymiseen. Näin käy myös, kun pitkäkestoinen PPI-lääkitys johtaa haponerityksen estymiseen. Kun antrumim limakalvo on atrofinen ja G-solut ovat hävinneet, G-17-eritys jää matalaksi proteiinistimulaation (G-17s) jälkeenkin (17).

Hp IgG -vasta-ainemääritys lisää kolmen muun merkkiaineen diagnostista arvoa. *Hp* IgG -vasta-aineilla voidaan mitata kahta erilaista tilannetta: 1) käynnissä olevaa *Hp*-infektiota tai 2) aiempaa *Hp*-altistusta. Kun pelkästään *Hp* IgG on koholla, se osoittaa *Hp*-infektioon liittyvän pinnallisen gastriitin (ilman atrofiaa), mutta yhdessä kolmen muun merkkiaineen poikkeavien arvojen kanssa kohonneet *Hp*-vasta-ainepitoisuudet vahvistavat *Hp*-infektioon liittyvän atrofisen gastriitin (antrum- tai korpusgastriitin) (1, 3, 18, 19).

GastroPanel-tutkimuksella voidaan todeta:

- 1) *H. pylori* -infektio, joka on itsenäinen riskitekijä mahasyövälle ja peptiselle haavataudille (maha- ja pohjukaissuolihaavalle).
- 2) *H. pylorin* aiheuttama atrofinen gastriitti, joka on useimmissa tapauksissa oireeton, sekä atrofisen gastriitin sijainti (korpus ja/tai antrum). Korpuksen atrofisen gastriitti ja sen liitännäistaudit voivat kehittyä *H. pylorin* lisäksi myös autoimmuunitaudin välityksellä.
- 3) Korpuksen atrofisen gastriitti, jonka seurauksena on vähähappoinen tai hapoton maha. Tämä lisää maha- tai ruokatorvisyövän riskiä sekä heikentää B12-vitamiinin, kalsiumin, magnesiumin ja sinkin imeytymistä. Lisäksi hapoton maha heikentää joidenkin lääkeaineiden, kuten dipyridamolin, joidenkin rautavalmisteiden ja sienilääkkeiden (flukonatsolin, itrakonatsolin), tyroksiinin ja atatsanoviirin, imeytymistä. Kalsiumin puutos voi aiheuttaa osteoporoosia, ja B12-vitamiinin puutos voi vaikuttaa megaloblastisen anemian, Alzheimerin taudin, dementian, masennuksen tai perifeeristen neuropatioiden kehittymiseen. Alentunut mahalaukun haponeritys voi lisätä myös riskiä sairastua maha-suolikanavan ja hengitysteiden vakaviin infektoihin, kuten giardiaasiin, malariaan, *Clostridium difficile* -infektioon, *E. coli* EHEC -infektioon ja keuhkokuumeeseen.
- 4) Antrumim atrofisen gastriitti, joka lisää peptisen haavataudin ja mahasyövän riskiä. Samanaikainen korpuksen ja antrumim atrofisen gastriitti on mahasyövän merkittävin yksittäinen riskitekijä.
- 5) *H. pylori* -infektio myös silloin, kun tutkittavalla on atrofisen gastriitti, MALT-lymfooma tai vuotava peptinen haava tai hän saa parhaillaan PPI-lääkitystä tai antibioottihoitoa. Näissä tapauksissa 13C-ureahengitystesti (UBT) ja ulosteen *Hp*-antigeenitesti antavat hyvin usein vääriä negatiivisia tuloksia eli *H. pylori* -infektio (seurauksineen) jää toteamatta.
- 6) Mahalaukun limakalvon runsas haponeritys altistaa ruokatorven refluksitaudille ja sen mahdollisille komplikaatioille (haavainen ruokatorven tulehdus, Barrettin ruokatorvi, ruokatorven alaosan syöpä).

Atrofisen gastriitti, runsas haponeritys ja oireileva *H. pylori* -infektio edellyttävät mahalaukun täyhystystutkimusta.

Mahasyöpä on maailmanlaajuisesti kolmanneksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja ja hapoton maha on sen merkittävin riskitekijä. Hiljattain tehdyn meta-analyysin mukaan myös pitkäkestoiseen PPI-lääkitykseen liittyvä kohonnut mahasyövän riski (20). Näiden tautitilojen yhteisenä aiheuttajana on hapottomassa mahassa syntyvä ryhmän 1 karsinogeeni, asetaldehydi (21). Asetaldehydin karsinogeenisuutta on tutkittu asetaldehydille altistuneilla ihmisillä, joilla on aseteldehydiä metaboloivan entsyymien, aldehydidehydrogenaasin (ALDH) mutaatio, jota esiintyy satunnaisesti joissakin väestöissä (22). Tieto jonkin aineen karsinogeenisuudesta on merkittävä, sillä sen jälkeen voidaan pyrkiä vähentämään yläruoansulatuskanavan altistumista kyseiselle aineelle niin väestö- kuin yksilötasolla

(23). Suojautumisen varmistamiseksi suositellaan, että henkilöt, joilla on todettu hapoton maha ja korpuksen atrofinen gastriitti ja jotka saavat säännöllistä PPI-lääkitystä, käyttävät Acetium-kapseleita, jotka muuttavat karsinogeenisen asetaldehydin mahassa harmittomaksi yhdisteeksi ja vähentävät maha- ja ruokatorvisyövän riskiä (www.acetium.com).

Lisätietoja GastroPanel-tulosten tulkinnasta on taulukossa 1 ja osoitteessa www.gastropanel.com.

2. PEPSINOGEENI I GASTRO PANEL[®]-TUTKIMUKSEN OSANA

GastroPanel on kvantitatiivinen, entsyymi-immunologinen määrittäminen (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), jossa verinäytteen plasmasta mitataan neljän, mahalaukun limakalvon erittämän ja limakalvon tilaa ja toimintaa kuvaavan biomerkkiaineen pitoisuudet: pepsinogeeni I (PGI), pepsinogeeni II (PGII), gastriini-17 (G-17) ja *Helicobacter pylori* IgG -vasta-aineet. GastroPanel-tutkimusta käytetään apuna oireilevien, dyspepsiavaivoista kärsivien aikuispotilaiden diagnosoinnissa sekä oireettomien, mahasyövän riskiryhmiin kuuluvien seulonnassa, ts. löytämään henkilöt, joilla on 1) *H. pylori* -infektio ja 2) atrofinen gastriitti (AG). *IN VITRO* -DIAGNOSTISEEN KÄYTTÖÖN.

3. KÄYTTÖTARKOITUS

GastroPanel Pepsinogeeni I (PGI) -testi on mikrotitterilevyillä tehtävä kvantitatiivinen entsyymi-immunologinen määrittäminen (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) ihmisen pepsinogeeni I:n määrittämiseen EDTA-plasmanäytteistä. Testiä käytetään osana GastroPanel-tutkimusta. *IN VITRO* -DIAGNOSTISEEN KÄYTTÖÖN.

4. PEPSINOGEENI I – TAUSTAA

Tämän biomerkkiainemäärittäksen tarkoituksena on tunnistaa potilaat, joilla on mahasyövän riskitekijänä tunnettu mahalaukun limakalvon surkastuma (atrofinen gastriitti) mahalaukun runko-osassa (korpuksessa) (24, 25). Plasman pepsinogeeni I (PGI) on luotettava atrofisen korpusgastriitin biomerkkiaine (26-29).

PGI on pepsiini-entsyymin esiaste (tsymogeeni), jota valmistavat mahalaukun korpuksen pää- ja kaulasolut (rauhaskudoksessa). Pääosa pepsiinin esiasteesta, PGI:stä, erittyy mahalaukun sisältöön, mutta pieni osa erittyy myös vereen. Verenkierron PGI korreloi läheisesti korpuksen limakalvon pääsolujen määrän kanssa, ja näiden solujen häviäminen (limakalvon surkastumisen seurauksena) aiheuttaa PGI:n pitoisuuden lineaarisen vähenemisen plasmassa.

Toistaiseksi tuntemattomista syistä atrofinen gastriitti lisää mahasyövän riskiä. Riski on terveeseen mahaan verrattuna viisinkertainen potilailla, joilla on pitkälle edennyt atrofinen korpusgastriitti, ja jopa 90-kertainen potilailla, joilla on sekä antrum että korpuksen atrofinen gastriitti (atrofinen pangastriitti)(25).

Keski-ikäisten (50–69-vuotiaiden) suomalaisten miesten seulontatutkimuksessa veren PGI-pitoisuudet olivat matalia (< 25 µg/l) 9,8 prosentilla tutkituista, joista 4,7 prosentilla todettiin täyhystytutkimuksessa mahasyöpä tai syövän esiasteeksi luokiteltava muutos (12). Samankaltaisia tuloksia on julkaistu useissa aiemmissä tutkimuksissa (8, 30-38).

5. TESTIN PERIAATE

GastroPanel Pepsinogeeni I -testi perustuu sandwich-tekniikkaa (kaksoisvasta-ainetekniikkaa) hyödyntävään entsyymi-immunomääritykseen, jossa PGI-spesifi vasta-aine on kiinnitetty mikrotitterilevyyn ja tunnistetaan HRP-konjugoidulla vasta-aineella.

Määrityksessä tapahtuvat seuraavat reaktiot:

1. Polystyreenimikrotitterilevyn kuoppien pinnalla oleva monoklonaalinen ihmisen PGI:lle spesifi vasta-aine sitoo näytteen PGI-molekyylit.
2. Kuopista pestään ylimääräinen tarttumaton näyte pois.
3. Kuoppiin lisätään HRP-konjugoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PGI-molekyyleihin, jotka ovat sitoutuneina kuoppien pinnan PGI-primaarivasta-aineeseen.
4. Kuopat pestään inkuboinnin jälkeen ja TMB-substraatti lisätään. Substraatti hapettuu entsyymien (HRP) vaikutuksesta ja tulokseksi saadaan sininen lopputuote.
5. Entsyymireaktio pysäytetään pysäytysliuoksella. Keltaiseksi muuttuneen värin optinen tiheys on suoraan verrannollinen näytteen PGI-pitoisuuteen.

6. VAROITUKSET JA VAROTOIMET

***In vitro* -diagnostiseen käyttöön.**

VAROITUS: Käsittele plasmanäytteitä mahdollisesti biologisesti vaarallisina materiaaleina.

Kaikkia näytteitä on pidettävä mahdollisesti kontaminoituneina ja niitä on käsiteltävä ikään kuin ne olisivat tartuntavaarallisia. Lue lisää laboratorion turvallisuuskäytännöistä Yhdysvaltain terveysministeriön (U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD., USA) julkaisusta Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 1999, 4. painos (CDC/NIH) sekä julkaisusta nro (CDC) 88-8395 tai muista paikallisista tai kansallisista säädöksistä.

Tämän testin reagensseissa on käytetty ihmisen veren komponentteja. Testin materiaalit on testattu B- ja C-hepatiitin sekä HIV:n vasta-aineiden varalta ja todettu negatiivisiksi. Millään testimenetelmällä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois näiden patogeeniin mukana oloa, joten näytteiden käsittelyssä on noudatettava varovaisuutta.

Käytä aina suojakäsineitä, kun käsittelet potilasnäytteitä. Käytä käyttäjälle turvallisia pipettejä kaikkiin pipetointeihin. Älä koskaan pipetoi suulla. Lue kaikki käyttöohjeet ennen määrityksen aloittamista.

ProClin-säilöntäainetta sisältävät komponentit saattavat aiheuttaa allergisen ihoreaktion (katso käyttöturvallisuustiedote). Hävitä ProClinia sisältävät liuokset paikallisten jätehuoltomääräysten mukaisesti.

7. ARVOJEN JÄLJITETTÄVYYS

Pepsinogeeni I:lle ei ole kansainvälistä kontrollimateriaalia. Pepsinogeeni I -kalibraattori ja kontrollien arvot on määritetty Biohitin sisäisten primaarikalibroitinormaalien mukaan.

8. TESTIPAKKAUKSEN SISÄLTÖ, REAGENSSEN VALMISTUS JA SISÄLLÖN SÄILYVYYS

Reagenssit riittävät 96 kuoppaan ja kolmeen eri määrityskertaan. Älä käytä reagensseja eri kiteistä joissa on eri eränumero (lot).

8.1. Mikrotiitterilevy

Sisältö: Kehyksessä on 12 x 8 liuskaa käsiteltyinä korkean affiniteetin omaavalla monoklonalisella anti-humaani PGI-IgG₁-vasta-aineella.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti. Hävitä käytetyt liuskat.

8.2. Pesupuskurikonsentraatti (10x)

Sisältö: 120 ml 10 x fosfaattipuskuri (PBS) -konsentraattia, jossa Tween 20 ja säilöntäaineena 0.1 % ProClin 300.

Valmistus: Laimenna 1:10 (esim. 100 ml + 900 ml) tislattuun veteen ja sekoita hyvin.

Säilyvyys: Konsentraatti säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti. Laimennettu liuos säilyy kaksi viikkoa jääkaapissa (2–8 °C).

8.3. Näytteen laimennuspuskuri

Sisältö: 50 ml fosfaattipuskuria, sisältäen kaseiinia, Tween 20, 0.1 % ProClin 300 säilöntäaineena ja punaista väriainetta.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.4. 0-näyteliuos

Sisältö: Yksi pullo sisältää 1,5 ml seerumipohjaista fosfaattipuskuria ja 0,1 % ProClin 300 -säilöntäainetta.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.5. Kalibraattorit

Sisältö: Kolme pulloa, kukin sisältää 1,5 ml seerumipohjaista kalibraattoria ja 0,1 % ProClin 300 -säilöntäainetta. Kalibraattoreiden erakohtaiset PGI-arvot ovat noin 25, 100 ja 200 µg/l. Kalibraattorin tarkat PGI-pitoisuus on mainittu pullon etiketissä.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.6. Kontrolli

Sisältö: Yksi pullo, joka sisältää 1,5 ml seerumipohjaista PGI-kontrollia ja 0,1 % ProClin 300 -säilöntäainetta. Kontrollin odotettu PGI-pitoisuus on mainittu pullon etiketissä.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.7. Konjugaatti

Sisältö: 15 ml HRP-konjugoitua monoklonalista anti-humaani PGI:tä stabilointipuskurissa, joka sisältää 0.02 % metyyli-isotiatsolonia, 0.02 % bromonitrodioksaania ja 0.002 % muita aktiivisia isotitatsoloneja säilöntäaineina.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.8. Substraattiliuos

Sisältö: 15 ml tetrametyylibentsidiiniä (TMB) vesiliuoksena.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti. Vältä suoraa valoaltistusta.

8.9. Pysäytysliuos

Sisältö: 15 ml 0.1 mol/l rikkihappoa.

Valmistus: Käyttövalmis.

Säilyvyys: Säilyy viimeiseen käyttöpäivään asti.

8.10. Inkubaatiokalvot

Kolme muovikalvoa kuoppalevyn peittämiseen inkubaation aikana.

8.11. Käyttöohjeet

Sisältyvät pakkaukseen.

9. NÄYTTEEN OTTAMINEN JA KÄSITTELEMINEN

Verinäyte suositellaan otettavaksi yli yön (tai 10 tunnin) paaston jälkeen, mutta 4 tunnin paasto on välttämätön. Näyte otetaan lisääaineettomaan EDTA-putkeen. Plasmaputket sekoitetaan heti kääntelemällä 5–6 kertaa ylösalaisin. Plasma erotetaan heti tai viimeistään kahden tunnin kuluessa sentrifugoimalla (esim. StatSpin® Express 2, 4440 G kahden minuutin ajan; katso valmistajan antamat plasman erotusohjeet).

Lisää näytteeseen plasman erotuksen jälkeen GastroPanel Stabilizer (50 µl/1 ml plasmaa; Biohit Oyj, GastroPanel Stabilizer, kat. nrot 606 050 ja 606 051). Kun stabilaattori lisätään plasmaan heti plasman erottamisen jälkeen, näytettä voidaan säilyttää 7 päivää jääkaapissa 2–8 °C:n lämpötilassa tai 3 päivää huoneenlämmössä (20–25 °C).

9.1. Näytteen pakastaminen

Pakasta näyte heti plasman erottamisen ja GastroPanel Stabilizer -stabilaattorin lisäämisen jälkeen. Plasmanäytteitä voidaan säilyttää tilapäisesti –20 °C:een pakastettuina, mutta kahta viikkoa pidempää säilytystä varten ne on pakastettava –70 °C:een. Sekoita näytteet huolellisesti sulatuksen jälkeen. Vältä näytteiden toistuvaa pakastusta ja sulatusta. Voimakkaasti hemolysoituneita, lipeemisiä tai sameita näytteitä ei tule käyttää.

9.2. Gastriini-17-stimulaatio

Kun tarvitaan proteiinistimuloitu näyte, tutkittavan on nautittava proteiinijauheesta tehty juoma (Biohit Oyj, kat. nro 601 037 tai 601 038) 4–10 tunnin paaston jälkeen. Verinäyte otetaan EDTA-putkeen 20 minuuttia proteiinijuoman nauttimisen jälkeen.

10. TARVITTAVAT MATERIAALIT, JOTKA EIVÄT SISÄLLY PAKKAUKSEEN

10.1. Manuaalinen menetelmä

Tislattua tai deionisoitua vettä, mikropipettejä ja kertakäyttökärkiä 20–1000 µl, pipettejä 1–10 ml, 8-kanavainen pipetti 100 µl, mittalasi 1000 ml, koeputkisekoitin näytteen laimentamiseen, koeputkia näytteiden laimentamiseen, mikrotitterilevyjen pesuri, paperipyyhkeitä, kello, vertikaalimittausta soveltava mikrotitterilevyjen lukija 450 nm (39), esim. muovisia EDTA-plasmaputkia, jäävesihaude, levyn ravistelija.

10.2. Automaatit

Tislattua tai deionisoitua vettä pesupuskurin laimentamista varten. GastroPanel soveltuu hyvin automaatteihin. Kun GastroPanel-analyysi tehdään vertikaalimittausta soveltavalla (39) ELISA-automaatilla, lisäinstrumentteja, kertakäyttövälineitä tai muita lisätarvikkeita ei tarvita.

11. SÄILYTTÄMINEN JA SÄILYVYYS

Säilytä GastroPanel Pepsinogeeni I -testipakkaus jääkaapissa (2–8°C). Kun testipakkausta säilytetään tässä lämpötilassa, se säilyy pakkauksen ja testilevypussin tarraan painettuun viimeiseen käyttöpäivään saakka. Älä jäädytä tai altista testipakkausta korkeille lämpötiloille äläkä säilytä sitä yli 8 °C:ssa, kun sitä ei käytetä. Substraattiliuos on herkkä valolle. Kuoppalevyjä tai yksittäisiä liuskoja ei pidä ottaa pois foliopussista ennen kuin niiden lämpötila on tasaantunut huoneenlämpöön (20–25 °C). Käyttämättömät liuskat laitetaan takaisin foliopussiin, pussi suljetaan huolellisesti ja säilytetään jääkaapissa (2–8 °C).

Älä käytä reagensseja etiketteihin merkityn säilyvyysajan jälkeen. Älä käytä reagensseja eri testipakkauksista, joissa on eri eränumero, äläkä käytä muiden valmistajien reagensseja. Käytä vain tislattua tai deionisoitua vettä. Testipakkauksen komponenteilla on tarkat pitoisuudet. Jatkolaimennokset tai reagenssien muut muutokset voivat aiheuttaa vääriä tuloksia.

Pilaantumisen ilmeneminen

Liuosmaiset komponentit eivät saa olla näkyvästi sameita eikä niissä saa näkyä saostumia. Pesupuskuri saattaa kuitenkin osittain kiteytyä 2–8 °C:n lämpötilassa, mutta kiteet liukenevat, kun puskuria sekoitetaan huoneenlämmössä (20–25 °C). Laimennuspuskuri on hieman sameaa. Kalibraattorit ja kontrolli saattavat myös näyttää hieman sameilta. Substraattiliuoksen tulisi olla väritön tai hennon sinertävä. Mikä tahansa muu väri substraattiliuoksessa ilmaisee sen pilaantuneen.

12. TESTIMENETELMÄ

ESIVALMISTELUT

Anna kaikkien reagenssien ja mikrotiiterilevyn tasaantua huoneenlämpöön (20–25 °C). Laimenna pesupuskurikonsentraatti 1:10 (esim. 100 ml + 900 ml) tislattuun tai deionisoituun veteen. Pakastetut näytteet tulee sulattaa nopeasti huoneenlämpöisessä vesihauteessa ja ajoittaen sekoittaen. Kun näytteet ovat lähes sulaneet, laita ne jäämurskahauteeseen. **Lue koko käyttöohje ennen määrittämisen aloittamista. On suositeltavaa, että kalibraattorit ja kontrolli pipetoidaan levyille kaksoismäärittämisinä. On tärkeää käyttää kalibraattoreita ja kontrollia jokaisessa määrittämisessä.**

Sekoita reagenssit ja näytteet huolellisesti ennen käyttöä. Huomautus: Inkubointi voidaan tehdä 20–30 °C:ssa (huoneenlämmössä). Älä ylitä määritettyä lämpötilaa.

12.1. Manuaalinen menetelmä

Noudata seuraavia näytteen laimennusohjeita, kun suoritat samalla kertaa koko GastroPanel-testipaneelin.

VAIHE 1: NÄYTTEEN LAIMENTAMINEN

Näytteenlaimennuspuskuria, pesupuskuria, pysäytysliuosta ja substraattia voidaan käyttää eri testipakkauksille, jos ne ovat samasta valmistuserästä. Kaikki muut testin komponentit ovat testipakkauskohtaisia.

GastroPanel-näytelaimennukset

Laimennussuhde	Analyytti
1:5	G-17
1:20	PGI
1:20	PGII
1:400	<i>H. pylori</i>

Tee näytteestä kolme erillistä laimennosta. Seuraavassa on esimerkki laimentamisesta:

1. Tee G-17-laimennos: laimenna sekoitettu EDTA-plasmanäyte 1:5 (esim. 100 µl plasmaa + 400 µl laimennuspuskuria). Sekoita kääntelemällä putkea.
2. Tee PGI- ja PGII-laimennos: laimenna edellä tehtyä 1:5-laimennosta lisää suhteessa 1:4, jotta saat 1:20-laimennoksen (esim. 180 µl 1:5-laimennosta + 540 µl laimennuspuskuria). Sekoita kääntelemällä putkea.
3. Tee *H. pylori* -laimennos: laimenna edellä tehtyä 1:20-laimennosta lisää suhteessa 1:20, jotta saat 1:400-laimennoksen (esim. 20 µl 1:20-laimennosta + 380 µl laimennuspuskuria). Sekoita kääntelemällä putkea.

VAIHE 2: NÄYTE

Sekoita ja pipetoi 100 µl 0-näyteliuosta (BS G-17-, PGI- ja PGII-määrittämiseen) tai näytteenlaimennuspuskuria (*H. pylori* -määrittämiseen) sekä kalibraattoreita, kontrollia ja laimennettuja näytteitä mikrotitterilevyn kuoppiin (katso kuva 1. PGI- ja PGII-määrittäminen, kuva 2. G-17-määrittäminen ja kuva 3. *H. pylori* -määrittäminen). Voit peittää levyn kalvolla roiskeiden välttämiseksi. Inkuboi 60 minuuttia huoneenlämmössä ravistimessa (750 rpm). Huomautus: On suositeltavaa pipetoida näytteet levyille 20 minuutin sisällä, jotta vältetään ryömintävaikutukselta (drift effect).

	1	2	3	4
A	BS	BS	jne.	jne.
B	CAL1	CAL1		
C	CAL2	CAL2		
D	CAL3	CAL3		
E	Kontrolli	Kontrolli		
F	Näyte	Näyte		
G	Näyte	Näyte		
H	Näyte	Näyte		

Kuva 1. Pipetointijärjestys – PGI ja PGII

	1	2	3	4
A	BS	BS	jne.	jne.
B	CAL1	CAL1		
C	CAL2	CAL2		
D	CAL3	CAL3		
E	CAL4	CAL4		
F	Kontrolli	Kontrolli		
G	Näyte	Näyte		
H	Näyte	Näyte		

Kuva 2. Pipetointijärjestys – G-17

	1	2	3	4
A	Blank	Blank	Näyte	Näyte
B	CAL 1	CAL 1	jne.	jne.
C	CAL 2	CAL 2		
D	CAL 3	CAL 3		
E	CAL 4	CAL 4		
F	Kontrolli	Kontrolli		
G	Näyte	Näyte		
H	Näyte	Näyte		

Kuva 3. Pipetointijärjestys – H. pylori

VAIHE 3: PESU

Pese kuoppalevyt laimennetulla (1:10) pesupuskurilla 3 x 350 µl ja taputa ylösalaisin käännettyä levyä kevyesti muutaman kerran puhtaan paperipyyhkeen päällä, jotta kuopissa oleva ylimääräinen neste imeytyy pois.

VAIHE 4: KONJUGAATTI

Huomautus: Kullekin testipakkaukselle on oma konjugaattinsa (eivät keskenään vaihtokelpoisia). Pipetoi 100 µl konjugaattiliuosta tyhjiin kuoppiin 8-kanavaisella pipetillä. Voit peittää levyn inkubaatiokalvolla. Inkuboi 60 minuuttia huoneenlämmössä ravistimessa (750 rpm).

VAIHE 5: PESU

Pese kuoppalevyt laimennetulla (1:10) pesupuskurilla 3 x 350 µl ja taputa ylösalaisin käännettyä levyä kevyesti muutaman kerran puhtaan paperipyyhkeen päällä, jotta kuopissa oleva ylimääräinen neste imeytyy pois.

VAIHE 6: SUBSTRAATTI

Pipetoi 100 µl substraattiliuosta tyhjiin kuoppiin 8-kanavaisella pipetillä. Aloita inkubaatioajan laskeminen, kun olet pipetoinut ensimmäisen liuskan, ja jatka inkubointia 30 minuuttiin asti huoneenlämmössä. Vältä suoraa valoa inkubaation aikana.

VAIHE 7: REAKTION PYSÄYTTÄMINEN

Pipetoi mikrotitterilevyn kuoppiin 100 µl pysäytysliuosta 8-kanavaisella pipetillä.

VAIHE 8: TULOSTEN MITTAUS VERTIKAALIMITTAUSPERIAATTEELLA

Mittaa mikrotitterilevyn kuoppien absorbanssi 450 nm:n aallonpituudella 30 minuutin kuluessa (39).

12.2. Automaattimenetelmä

GastroPanel on suunniteltu erityisesti automaatiota silmälläpitäen. Kun testikohtaiset protokollat on luotu ja validoitu käyttöön, GastroPanel-määritykset voidaan tehdä vaivattomasti avoimella ELISA-automaatilla. Automaatti säästää resursseja ja on helppokäyttöinen, ja sillä voidaan välttää pipetoinnin aiheuttamat ongelmat, kuten rasisusvammat.

Ainoa manuaalinen vaihe on pesupuskurikonsentraatin laimentaminen 1:10-liuokseksi ennen seuraavaa määrittystä. Laite suorittaa alusta loppuun automaattisesti koko määrittämisprosessin näytteen laimennuksesta lopputuloksen laskentaan ja raportointiin.

13. TULOKSET

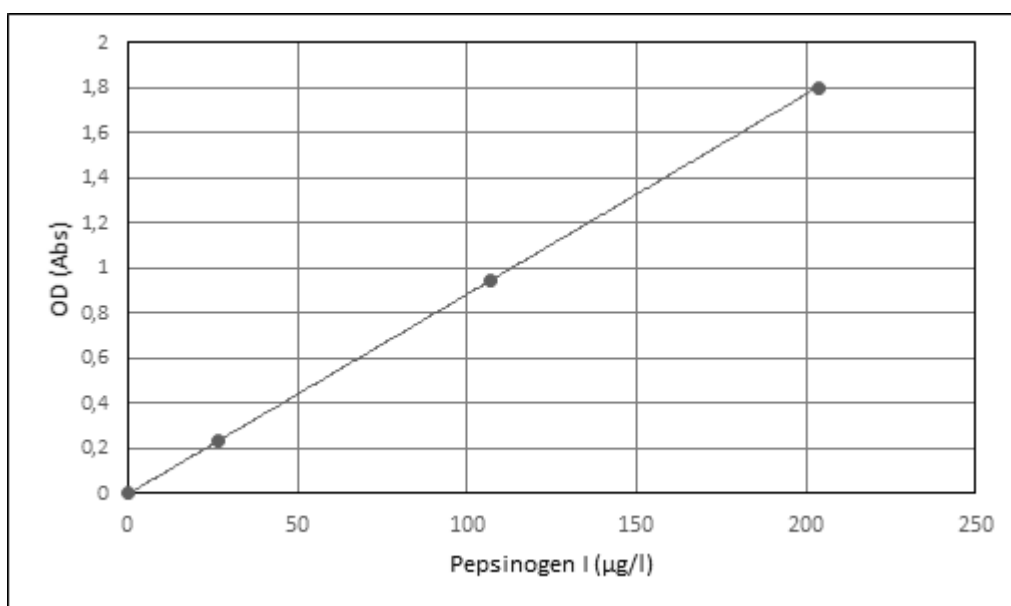
13.1. Laaduntarkkailun arvot

Hyvät laboratoriokäytännöt edellyttävät kontrollien käyttöä sen varmistamiseksi, että reagenssit ja eri työohjeet toimivat tarkoitetulla tavalla. GastroPanel Pepsinogeeni I -testin mukana toimitetaan eräkohtainen kontrolli. Säilytä eräkohtaiset QC-sertifikaatit kontrollin toiminnan seuraamiseksi. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää soveltuvia tilastollisia menetelmiä laboratorion omien kontrolliarvojen analysoimiseksi. Arvojen tulee olla laboratorion käyttämien asianmukaisten luottamusvälien rajoissa. Jotta tulokset olisivat hyväksyttäviä, kontrollista on saatava odotettu tulos.

13.2. Tulosten laskenta

Absorbanssiarvot muunnetaan PGI-pitoisuuksiksi interpoloimalla kalibraattorien sovituskäyrältä tuntemattomat pitoisuudet. Koska kalibraattorit ovat käyttövalmiita, potilasnäytteiden pitoisuuksia ei kerrota laimennuskertoimella.

Vähennä 0-näyteliuoksen (BS) keskimääräinen OD-arvo kuoppien kaikista OD-arvoista. Merkitse käyrään 0-näyteliuoksen (nollakalibraattorina) ja kalibraattorien OD keskiarvo sekä vastaava pitoisuus. Toisen asteen polynomi on sopiva tuntemattomien pitoisuuksien interpolointiin. Tyypillinen kalibroitinkäyrä on esitetty kuvassa 4.



Kuva 4. Esimerkki tyypillisestä kalibroitinkäyrästä.

Koska tulkinnan tulee perustua kaikkiin samasta potilasnäytteestä mitattuihin GastroPanel-merkkiaineisiin, määrittystiedot on kerättävä ja analysoitava yhdessä ottamalla huomioon myös mahdolliset anamneesitiedot, kuten PPI-lääkityksen käyttö ja tieto *H. pylori* -häättöhoidosta.

Kohdassa 17 on lisätietoja tulosten tulkinnasta. Jos olet kiinnostunut GastroPanel-tulkinnan automatisoinnista, saat lisätietoja ohjelmistoista ja palveluista ottamalla yhteyden Biohitiin. Lisätietoja on saatavilla myös GastroPanel-tuotesivustossa (www.gastropanel.com).

13.3. Tulosten tulkinta

Plasman matala PGI-pitoisuus (PGI < 30 µg/l) viittaa pitkälle edenneeseen (kohtalaisesta vaikeaan) korpuksen atrofiseen gastriittiin. Kun PGI-pitoisuus on alle tämän raja-arvon, potilas on syytä lähettää mahalaukun tähytykseen diagnoosin varmistamiseksi ja atrofisen gastriitin vaikeusasteen määrittämiseksi.

13.4. Viitearvot

Raja-arvo on 30 µg/l ja viiteväli 30–160 µg/l. Viiteväli perustuu 7 000 suomalaisella tehtyihin mittauksiin (Biohitin sisäinen raportti, julkaisemattomat tulokset).

14. MENETELMÄN RAJOITUKSET

Kuten kaikkia diagnostisten testien tuloksia, myös GastroPanel Pepsinogeeni I -määrittelyn tulosta on tulkittava yhdessä potilaan kliinisen tilanteen ja muiden lääkärin saatavilla olevien tietojen kanssa.

15. ANALYYTTINEN SUORITUSKYKY

Kaikki suorituskykytestit tehtiin huoneenlämmössä (20–25 °C). Kaikki näytteet analysoitiin käyttämällä kaksoismäärittystä.

Mittausalue:

GastroPanel Pepsinogeeni I -testin mittausalue on 10–200 µg/l.

Menetelmän osoitettiin olevan tällä alueella lineaarinen (epälineaarisuuspoikkeama +/- 5 %), toistettavuus oli ≤ 8 %CV, määrittysten sisäinen täsmällisyys (within-assay precision) ≤ 10 % CV ja LoQ-pitoisuustason kokonaispoikkeama ≤ +/- 20 %.

Täsmällisyys:

Täsmällisyystutkimukset tehtiin CLSI-ohjeen EP5-A2 mukaisesti. Kuudesta EDTA-plasmanäytteestä koostuvasta paneelistä, jossa oli matalia, keskitasoisia ja korkeita pepsinogeeni I pitoisuuksia, tehtiin kaksoismäärittelykset 20 testauspäivänä (kaksi määrittystä päivässä, kaksi toistoa/näyte/määrittys). Tutkimuksessa käytettiin kolmea tuotekerää, seitsemää testaajaa ja kahta laitetta. Tilastollinen analyysi tehtiin CLSI-ohjeen EP5-A2 mukaisesti toistettavuuden ja laboratorion sisäisen täsmällisyyden määrittämiseksi.

Mittauksen toistettavuudessa (repeatability precision) EDTA-plasmanäytteiden keskiarvot olivat 9,9–182,7 µg/l, keskihajonnat 0,4–6 µg/l ja % CV:t 2,7–4,3 %.

Laboratorion sisäisen täsmällisyyden määrittämisessä EDTA-plasmanäytteiden keskihajonnat olivat 0,8–12,1 µg/l ja % CV:t 6,6–8,5 %.

TOISTETTAVUUS					
Näyte	Keskiarvo (µg/l)	% CV	Kokonais-SD	95 % CI SD	n
1	9,9	4,3 %	0,43	0,354–0,552	80
2	23,0	3,1 %	0,70	0,578–0,901	80
3	29,4	4,0 %	1,17	0,959–1,495	80
4	37,0	3,7 %	1,36	1,114–1,736	80
5	63,8	2,7 %	1,75	1,440–2,244	80
6	182,7	3,3 %	5,95	4,887–7,616	80
LABORATORION SISÄINEN					
Näyte	Keskiarvo (µg/l)	% CV	Kokonais-SD	95 % CI SD	n
1	9,9	8,4 %	0,83	0,697–1,029	80
2	23,0	8,0 %	1,83	1,521–2,307	80
3	29,4	8,0 %	2,34	1,960–2,909	80
4	37,0	8,2 %	3,04	2,529–3,813	80
5	63,8	8,5 %	5,43	4,482–6,878	80
6	182,7	6,6 %	12,13	10,057–15,287	80

Lineaarisuus:

GastroPanel Pepsinogeeni I -testin lineaarisuus määritettiin CLSI-ohjeen EP06-A mukaisesti. Kolme kittierää testattiin. Arvojen logaritmuunnos tehtiin jakauman korjaamiseksi lähemmäksi normaalijakaumaa.

Menetelmän osoitettiin olevan lineaarinen välillä 10,2–199,2 µg/l, epälineaarisuuspoikkeama +/- 5 %.

Havaitsemis (LoD) - ja määrittämiss raja (LoQ):

GastroPanel Pepsinogeeni I -testin LoB (limit of blank) ja havaitsemisraja (LoD, limit of detection) määritettiin CLSI-ohjeen EP17-S mukaisesti. Väärin positiivisten (α) osuudeksi saatiin alle 5 % ja väärin negatiivisten (β) osuudeksi alle 5 % 120 määrittämisessä, joista 60 oli 0-näyteliuoksia ja 60 matalan pitoisuuden näytteitä.

Testauksessa käytettiin viittä EDTA-plasmanäytettä ja kolmea kittierää. LoB-rajaksi saatiin 0,9 µg/l ja LoD-rajaksi 1,5 µg/l.

Määrittämiss raja (LoQ, limit of quantitation) määritettiin CLSI-ohjeen EP17-S mukaisesti, tekemällä 60 määrittäystä viidestä EDTA-plasmanäytteestä kolmella eri PGI kittierällä. Vertailumenetelmän puuttumisen vuoksi poikkeama-arviota ei sisällytetty kokonaispoikkeaman laskentaan.

Määrittämiss rajaksi saatiin 8,7 µg/l ja kokonaispoikkeamaksi -15,6 % mittausten välisen % CV:n ollessa 7,8 %.

Analyttinen spesifisyys:

GastroPanel Pepsinogeeni I -testiä arvioitiin pepsinogeeni II:n aiheuttaman ristireaktion suhteen lisäämällä sitä kahteen näytteeseen, joiden pepsinogeeni I -pitoisuudet olivat noin 30 µg/l ja 100 µg/l. Pepsinogeeni II -pitoisuuden 100 µg/l aiheuttama poikkeama oli alle 6 % (2,4 % ja 5,5 %). Tätä ei pidetty tilastollisesti merkitsevänä poikkeamana.

Kuten mihin tahansa hiirivasta-aineita käyttävään testiin, sisältyy tähänkin määrittämiseen näytteen sisältämien ihmisen anti-hiirivasta-aineiden (HAMA) tai heterofiilisten vasta-aineiden aiheuttaman interferenssin mahdollisuus. Potilaissa, jotka ovat saaneet diagnoosia tai hoitoa varten monoklonaalaisia hiirivasta-aineita, saattaa olla ihmisen anti-hiirivasta-aineita (HAMA), ja heidän testinsä saattavat osoittaa virheellisiä kohonneita tai matalia arvoja.

Interferenssi:

GastroPanel Pepsinogeeni I -testin interferenssiä arvioitiin CLSI-ohjeen EP07-A2 mukaisesti. Hemoglobiinin (2 g/l), konjugoimattoman bilirubiinin (5 mg/dl), konjugoidun bilirubiinin (15 mg/dl) tai triglyseridien (500 mg/dl) aiheuttaman poikkeaman todettiin olevan alle 10 % PGI-plasmapitoisuuksilla 31 µg/l ja 100 µg/l. Tätä ei pidetty tilastollisesti merkitsevänä interferenssinä. Voimakkaasti hemolysoituneita, lipeemisiä tai sameita näytteitä tulee välttää.

16. DIAGNOSTINEN SUORITUSKYKY

Validointitutkimuksen kohortti koostui 101 mahalaukun tähytystutkimuslähetteen saaneesta kaukaasialaisesta potilaasta, joista 71 oli naisia ja 30 miehiä. Tutkittavien keski-ikä oli 50,1 vuotta, keskihajonta (SD) 16,7 vuotta ja ikäjakauma 18–83 vuotta.

Pepsinogeeni I (kat.nro 601 010.01)- ja GastroPanel Pepsinogeeni I -testien (kat.nro 606 010) keskiarvojen välinen konkordanssi*:

GastroPanel®-testin versio	PGI (M±SD)
Pepsinogeeni I (kat.nro 601 010.01)	102,9 µg/l (47,4)
GastroPanel® Pepsinogeeni I (kat.nro 606 010)	89,2 µg/l (42,5)
ICC**	0,966 (0,409–0,990)
Korrelaatio	0,983

*Laskettu käyttäen ICC-(luokan sisäinen korrelaatio; painotettu kappa) testiä ja Pearsonin kahden muuttujan korrelaatiotestiä

**ICC tiukimmin mahdollisin ehdoin (tiukka rinnakkainen kaksisuuntainen satunnaismalli, täydellinen yhtäpitävyys, keskiarvomittauksen asetukset).

17. GASTROPANEL®-TULOSTEN TULKINTA

GastroPanel on optimoitu käytettäväksi yhdessä Sydneyn järjestelmän mukaisen gastriittiluokituksen (USS, Updated Sydney System) kanssa. Sekä USS että GastroSoft® -ohjelma luokittelevat koepalatulokset ja GastroPanel-tulokset viiteen diagnoosiluokkaan. Nämä ovat: 1) normaali limakalvo, 2) pinnallinen (*Hp*) gastriitti, 3) antrummin atrofisen gastriitti, 4) korpuksen atrofisen gastriitti ja 5) antrummin ja korpuksen gastriitti (pangastriitti) (13, 40, 41). Näiden mahan morfologiaan liittyvien viiden luokan lisäksi GastroPanel-tutkimus antaa tulokseksi kolme muuta merkkiaineprofiilia, jotka ovat tyypillisiä normaalien mahan toiminnallisille häiriöille. Taulukossa 1 on esitetty kaikki kahdeksan diagnoosiluokkaa, joiden kuvaukset ovat seuraavassa.

17.1. Terve maha

Kun kaikki neljä biomerkkiainetta ovat normaalien viitearvojen rajoissa, mahan limakalvo toimii normaalisti. Koska mahalaukun limakalvon toiminta on riippuvainen soluista, jotka vastaavat mahahapon (parietaali- eli katesolut), pepsinogeenien (pääsolut) ja gastriini-17:n (G-solut) erityksestä, normaali toiminta edellyttää, että näitä soluja on

normaali määrä (1, 3, 9, 11, 19). Siksi mahalaukun toiminta ja limakalvon rakenne ovat toisistaan riippuvaisia, ja normaali GastroPanel®-tulos on terveen mahan merkki.

17.2. Rungas haponeritys

Suolahappoa (HCl) tuottavat korpuksen erilaistuneet katesolut. Haponeritystä säätelee muun muassa gastriini-17, jota erittyy antrumissa ravinnon nauttimisen jälkeen ja joka stimuloi haponeritystä positiivisen säätelymekanismin välityksellä. Haponeritys aiheuttaa korpuksen pH-arvon progressiivisen laskun, ja kun raja-arvo pH 2,5 saavutetaan, negatiivinen takaisinkytkentä antaa antrumien G-soluille signaalin vähentää gastriini-17-eritystä. Tämän seurauksen gastriini-17-eritys vähenee korpuksen happopitoisuuden lisääntymisen myötä (1, 3, 14, 17). Kun korpuksen haponeritys jostakin syystä pysyy epänormaalin runsaana (muista stimuloivista mekanismeista johtuen), lopputuloksena on epänormaalin matala gastriini-17b-eritys antrumien G-soluista. Tämä tila on parhaiten diagnosoitavissa kokeilemalla PPI-hoitoa, jolloin gastriini-17b-erityksen tulisi normalisoitua noin 2 viikon hoidon aikana. Näissä olosuhteissa aterianjälkeinen (tai stimuloitu) gastriini-17s on normaaliarvojen rajoissa, koska G-solut ovat vaurioitumattomia ja pystyvät erittämään gastriini-17:ää stimuloituina (proteiinijauhe, Biohit kat. nro 601038).

17.3. Vähentynyt haponeritys PPI-lääkityksen seurauksena

Edellä kuvattu säätely toimii myös toiseen suuntaan. Kun korpuksen haponeritys jostakin syystä vähenee, positiivinen takaisinkytkentä antaa antrumien G-soluille signaalin lisätä G-17b-eritystä, minkä seurauksena seerumin G-17b-pitoisuus on kohonnut (3, 17). Alentunut haponeritys voi johtua 1) korpuksen atrofisesta gastriitista ja 2) pitkäaikaisesta PPI-lääkityksestä. Ensimmäinen sulkevat pois normaalit (ja jopa kohonneet) PGI- ja PGII-arvot sekä normaali PGI/PGII-suhde, kun jälkimmäinen puolestaan on parhaiten diagnosoitavissa lopettamalla protonipumpun estäjien (PPI) käyttö. Tällöin antrumien G-17b-arvon tulisi normalisoitua kahden viikon kuluessa (17.8.).

17.4. Pinnallinen (ei-atrofinen), *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvä gastriitti

Kuten kaikki bakteerit, *Helicobacter pylori* aiheuttaa mahalaukun limakalvon akuutin tulehduksen, joka alkaa tavallisesti antrumista (1, 3, 7, 13, 18, 42). *Hp*-infektioon liittyy kolme merkkiaineprofiilia.

17.4a Aktiivisessa *Hp*-infektiossa *Hp*-vasta-ainepitoisuudet ovat kohonneet, mikä saattaa olla ainoa epänormaali GastroPanel-löydös, mikäli muut merkkiaineet ovat normaalin rajoissa. Aktiivinen *Hp*-infektio aiheuttaa kuitenkin usein vaikean tulehdusreaktion, joka saattaa solujen lisääntyneen läpäisevyyden vuoksi johtaa PGI:n, PGII:n ja jopa G-17:n lisääntyneeseen eritykseen, jolloin joku niistä tai kaikki kolme voivat olla koholla (3, 7, 42).

17.4b Onnistuneesta *Hp*-infektion häätöhoitosta tulisi seurata kaikkien kolmen biomerkkiaineen arvojen normalisoituminen muutaman viikon tai kuukausien viiveellä. *Hp*-vasta-ainetasot saattavat säilyä kohonneina ennakoimattoman pitkään, mikä saattaa rajoittaa GastroPanel®-testin käyttökelpoisuutta *Hp*:n häätöhoiton onnistumisen kontrollina (42).

17.4c Kun *Hp*-infektion häätöhoito epäonnistuu, *Hp*-vasta-ainepitoisuudet jäävät yleensä hieman kohonneiksi ja PGI- ja PGI/PGII-suhde laskee normaalitasolle, kun taas PGII- ja/tai G-17b-pitoisuudet puolestaan voivat olla hieman koholla tulehdusreaktion vuoksi (katso 17.4a). Tulos voidaan varmistaa 5–6 kuukauden kuluttua, ja hoito voidaan tarvittaessa toistaa (3, 42).

17.5. Korpuksen atrofisen gastriitti

Korpuksen limakalvorauhasten pääsolujen häviäminen limakalvon surkastumisen vuoksi johtaa PGI:n erityksen progressiiviseen vähenemiseen ja (pienemmässä määrin) myös PGII:n erityksen vähenemiseen, sillä sitä tuottavat myös antrumien limakalvon solut. Näiden kahden biomerkkiaineen toisiinsa nähden suhteeton väheneminen johtaa PGI/PGII-suhteen pienenemiseen, joka on toinen varma merkki korpuksen atrofisesta gastriitista (1, 3, 5-9, 14, 16). PGI-pitoisuus ja PGI/PGII-suhde pienenevät progressiivisesti, ja pieneneminen vastaa hyvin korpuksen limakalvon surkastumisen vaikeusastetta, jonka lopputuloksena on täydellinen surkastuminen ja hapoton maha. Kun antrumien limakalvo on terve (normaali), limakalvon G-17b-eritys on merkittävästi lisääntynyt ja seerumin G-17b-pitoisuus on merkittävästi koholla (17, 19). Tässä tilanteessa G-17s-testi on tarpeeton. Pitkäkestoisissa tapauksissa *Hp* saattaa hävitä, ja *Hp*-vasta-ainepitoisuudet voivat normalisoitua.

17.6. Antrumien atrofisen gastriitti

Kun vain antrumien limakalvo surkastuu, korpus-spesifit merkkiaineet ovat normaaleissa rajoissa. Antrumien atrofisen gastriitin aiheuttaa *Hp*-infektio, jolloin *Hp*-vasta-aineet ovat poikkeuksetta koholla GastroPanel-testissä. Antrumien limakalvon surkastumisen vuoksi G-solujen määrä vähenee ja ne häviävät lopulta kokonaan, jolloin seurauksena on progressiivisesti pienenevät plasman G-17b-pitoisuudet. Vaikeassa antrumien limakalvon surkastumassa proteiinistimulaatiolla ei ole vaikutusta G-17s eritykseen, koska stimulaation kohdesolut (G-solut) ovat hävinneet (14, 15, 17).

17.7. Antrumien ja korpuksen atrofisen gastriitti

Vaikein atrofisen gastriitin muoto on atrofisen pangastriitti, joka vaikuttaa sekä antrumien että korpuksen limakalvoon. Tämän seurauksena korpuksen pääsolut ja antrumien G-solut häviävät, mistä seurauksena on biomerkkiaineprofiili, jossa molempien pepsinogeenien pitoisuudet (PGI ja PGII) sekä gastriini-17-pitoisuus ovat huomattavasti alentuneet (1, 3, 5-9, 14, 16, 17, 19). Tämä koskee sekä G-17b- että G-17s-pitoisuutta, jotka jäävät puuttuvien G-solujen vuoksi mataliksi stimulaation jälkeenkin. Kuten korpuksen atrofisessa gastriitissa (17.5), *Hp*-vasta-ainepitoisuudet voivat olla normaalit tai kohonneet. Tämä johtuu siitä, että kroonisessa atrofisessa gastriitissa *Hp* saattaa hävitä surkastuneesta limakalvosta, ja antigeenistimulaation puuttuessa normaali IgG-vasta-aineiden hajoaminen pienentää *Hp*-vasta-ainepitoisuuden alle 30 EIU:n raja-arvon.

17.8. PPI-lääkitys

Mikäli tutkittava käyttää mahahapon eritystä estäviä PPI-lääkkeitä, se ilmoitetaan näytteenottajalle ja esitiedoissa, mikä huomioidaan GastroSoft-tulosteessa.

Protonipumpun estäjät (PPI) vähentävät suolahapon eritystä mahalaukussa. Tällöin gastriini-17 erityksessä lisääntyminen ja sen vaikutuksesta pepsinogeenitasot nousevat. PPI-hoidon päätyttyä suolahapon erityksessä ja gastriini-17 pitoisuudessa palautuvat normaaleiksi noin 4-10 vrk:ssa. Sen sijaan pepsinogeenitasot pysyvät korkeina melko pitkään. Pitkäaikaisen PPI-lääkityksen lopettamisen jälkeen seuraa usein happopurkaus, yleensä noin 7-10 vrk:ssa hoidon loputtua, jolloin närästysoireet palautuvat voimakkaina ja gastriini-17 taso on yleensä erittäin matalalla. (1, 3, 11, 17).

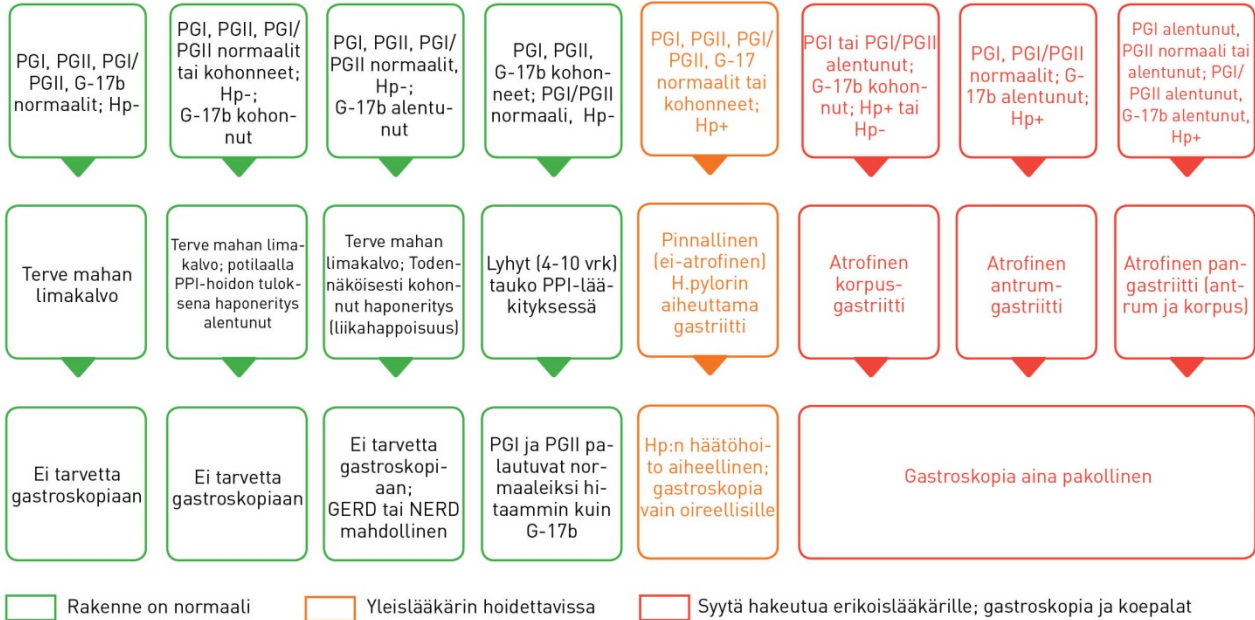
Taulukko 1. GastroPanel-testin kahdeksan diagnoosiluokkaa

GastroPanel®-biomerkkiaineet							Tulkinta
	Pepsinogeeni I (30–160 µg/l) [®]	Pepsinogeeni II (3–15 µg/l)	PGI/PGII -suhde (3–20)	Gastriini- 17b (1–7 pmol/l)	Gastriini- 17s (3–30 pmol/l)	<i>H. pylori</i> IgG -vasta- aineepitoisuus (< 30 EIU)	
1	N	N	N	N	N	N	Terve limakalvo (ei atrofiaa, ei <i>H. pylori</i> -infektiota)
2	N	N	N	M*	N	N	Terve limakalvo. Rungas korpuksen haponeritys
3	N tai K [^]	N tai K [^]	N	K ^{**}	N	N	Terve limakalvo. Alentunut haponeritys esim. PPI-hoidon tuloksena
4a	N tai K [^]	N tai K [^]	N	N tai K [^]	E	K	Aktiivinen <i>H. pylori</i> -infektio, ei hoidettu
4b	N	N	N	N	E	N tai K [†]	<i>H. pylori</i> -infektio häädetty onnistuneesti
4c	N	K	N	K	E	K	<i>H. pylori</i> -häätö epäonnistunut
5	M	M	M	K	E	N ^{^^} tai K	Atrofinen korpusgastriitti
6	N	N	N	M	M	K	Atrofinen antrumgastriitti
7	M	M	M	M	M	N ^{^^} tai K	Atrofinen pangastriitti (antrum ja korpus)
8	K	K	N	K	E	N	Lyhyt (4–10 vrk) tauko PPI-lääkityksessä

N = normaali; M= matala; K = korkea; *Kokeile PPI-lääkitystä kahden viikon ajan, G17b-arvon pitäisi normalisoitua; **Lopeta PPI-lääkitys, G-17b-arvon pitäisi normalisoitua kahdessa viikossa; E = ei testaustarvetta; [^]PGI, PGII ja G-17 saattavat olla koholla limakalvon tulehduksen vuoksi; ^{^^}*H. pylori* -vasta-aineet voivat hävitä pitkälle edenneessä limakalvon surkastumassa; [®]Pepsinogeeni I:n raja-arvo 30 µg/l vastaa kohtalaista/vaikeaa atrofista gastriittia; [†]*H. pylori* -vasta-aineepitoisuudet voivat olla koholla kuukausia onnistuneen *H. pylori* -häätöhoidon jälkeen.

GastroPanel® – tulkintakaavio

GastroPanel testillä (PGI, PGII, PGI/PGII, G-17b, Hp-Ab) todettavat rakenteelliset ja toiminnalliset ylävatsaoireiden syyt



H. pylori -infektiota, autoimmuunitaudin aiheuttamaa atrofista gastriittia ja niihin liittyvää mahasyövän riskiä ja muita seurauksia tai mahalaukun haponerityksen tasoa ei voida diagnosoida tavanomaisilla dyspepsian ja *H. pylori* -infektion diagnosointiin käytettävillä testeillä, kuten 13C-ureahengitystestillä (UBT) ja ulosteen antigeenitestillä tai vasta-ainetestillä. Kun tutkittavalla on atrofinen gastriitti, MALT-lymfooma tai vuotava peptinen haava, tai hän saa PPI-lääkitystä tai antibioottihoitoa, UBT- tai ulosteen antigeenitestit antavat usein vääriä negatiivisia tuloksia ja *H. pylori* -infektio (riskeineen) jää toteamatta (43-47) (www.biohithealthcare.com/additional-information).

GastroPanel-testipaneelilla pystytään diagnosoimaan atrofinen korpus- tai antrumgastriitti tai molemmat. Tarkkaa atrofisen gastriitin diagnoosia ei pystytä aina tekemään mahalaukun tähystyksessä otettujen muutaman pienen koepalanäytteen perusteella, sillä ne edustavat vain vähäistä otosta aikuisen henkilön mahalaukun limakalvon pinta-alasta. Lisäksi limakalvon atrofia (erityisesti lievä atrofia) on subjektiivinen diagnoosi, jonka toistettavuus patologien kesken on huono. Samoin mahalaukun tähystystutkimuksen tarkkuus on riippuvainen tutkijan kokemuksesta ja pätevyydestä. Näitä puutteita ei ole GastroPanel-testissä, sillä se on automatisoitu ELISA-pohjainen laboratoriomenetelmä. Tarkasti ottaen tähystyksessä otettujen koepalojen histologinen tutkimus ei välttämättä ole luotettava referenssimenetelmä (48), vaikka sitä sellaisenaan käytetäänkin. Sen diagnostisen tarkkuuden rajoitukset seerumin biomerkkiaineisiin verrattuna on pidettävä mielessä (2, 49).

Osaavien gastroenterologien ja patologien käsissä koepalan mikroskooppinen tulkinta ja GastroPanel tutkimus ovat erittäin yhteneväiset, jolloin toistettavuus ylittää 0,8 (lähes täydellisen raja) painotetulla kappatestillä mitattuna (14). Etenkin mahalaukun limakalvon surkastuman diagnoosi pelkän tähystystutkimuksen perusteella on erittäin subjektiivinen ilman koepalanäytteitä (50). Kun GastroPanel osoittaa, että mahalaukun limakalvo on terve (ei *H.*

pylori -infektiota ja/tai atrofista gastriittia), kliiniset oireet johtuvat usein toiminnallisesta dyspepsiasta tai muusta toiminnallisesta häiriöstä ilman mahalaukun limakalvon elimellistä sairautta.

18. LÄHTEET

1. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K and Sung J: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136-147.
2. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H and Talley NJ: Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:448-1455.
3. Wikström M: Assessment of stomach health by "chemical gastroscopy". *Eur Gastroenterol Rev* 2012;1-6.
4. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ and Lomba-Viana H: Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:37-41.
5. Miki K: Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.
6. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D and Malfertheiner P: Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2012;12:10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
7. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battistel M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P and Franzé A: Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-Helicobacter pylori antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis* 2005;37:501-508.
8. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, Matsushima T and Takahashi K: Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
9. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M and Rotter JI: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterol* 1982;83:204-209.
10. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I and Lamers CB: The serological gastric biopsy: a non-endoscopical diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2002 236 (Suppl): 22–26.
11. Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sarna S and Rautelin H: Evaluation of blood tests to normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:791–795.
12. Varis K, Sipponen P, Laxen F, Samloff IM, Huttunen JK, Taylor PR, and the Helsinki Gastritis Study Group: Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:950–956.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH and Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
14. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885–891.
15. Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M and Sipponen P: Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1036-1041.
16. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M and Kurihara M: Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141–147.

17. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, Mäki T and Linnala A. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785–791.
18. Benberin V, Bektayeva R, Karabayeva R, Lebedev A, Akemeyeva K, Paloheimo L, Syrjänen K. Prevalence of *H.pylori* infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening with a panel of serum biomarkers. *Anticancer Res* 2013;33:4595-4602.
19. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:102-104.
20. Ahn JS, Eom C-S, Jeon CY, Park MS. Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2013;19:2560-8.
21. In IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Personal habits and indoor combustions volume 100E, 4.3.2 The Role of acetaldehyde in alcohol-induced carcinogenesis, 2012. Pp. 471. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol/100E>.
22. Maejima R, Katsunori I, Kaihovaara P, Hatta W, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T, Salaspuro M. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0120397.
23. Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12:51-59. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00480.xPMID:21401890.
24. Varis K. Surveillance of pernicious anemia. In *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*. Scherlock P, Morson PC, Barbara L, Veronesi U (eds), Raven Press, New York 1983:189-194.
25. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35:173-177.
26. Varis K, Samloff IM, Ihamäki T, Siurala M. An appraisal of tests for severe atrophic gastritis in relatives of patients with pernicious anemia. *Dig Dis Sci* 1979; 24:187-191.
27. Varis K, Kekki M, Härkönen M, Sipponen P, Samloff IM. Serum pepsinogen I and serum gastrin in screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186:117-123.
28. Knight T, Wyatt J, Wilson A, Greaves S, Newell D, Hengels K, Corlett M, Webb B, Forman D, Elder J. *Helicobacter pylori* gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high groups. *Br J Cancer* 1996; 73:819-824.
29. Borch K, Axelsson CK, Halgreen H, Damkjaer Nielsen MD, Ledin T, Szesci PB. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:870-876.
30. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, Yahagi N, Matsushima M, Kakei N, Tsukada S, Kido M, Ishihama S, Shimizu Y, Suzuki T, Kurokawa K. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84:1086-1090.
31. Hattori Y, Tashiro H, Kawamoto T, Kodama Y. Sensitivity and specificity of mass screening for gastric cancer using the measurement of serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86:1210-1215.
32. Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kiyohira K, Hattori N, Tanka S, Kajiyama G, Shigenobu T. The usefulness of gastric mass screening using serum pepsinogen levels compared with photofluorography. *Hiroshima J Med Sci* 1997; 46:81-86.
33. Kodoi A, Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kajiyama G. Serum pepsinogen in screening for gastric cancer. *J Gastroenterol* 1995; 30: 452-460.
34. Aoki K, Misumi J, Kimura T, Zhao W, Xie T. Evaluation of cut-off levels for screening of gastric cancer using serum pepsinogens and distribution of levels of serum pepsinogen I, II and of PG1/PGII ratios in a gastric cancer case-control study. *J Epidemiol* 1997; 7:143-151.

35. Kikuchi S, Wada O, Miki K, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Inaba Y. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. Research group on prevention of gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1994; 73:2695-2702.
36. Yoshihara M, Sumii K, Haruma K, Kiyohira K, Hattori N, Kitadai Y, Komoto K, Tanka S, Kajiyama G. Correlation of ratio of serum pepsinogen I and II with prevalence of gastric cancer and adenoma in Japanese subjects. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1090-1096.
37. Farinati F, Di Mario F, Plebani M, Cielo R, Fanton MC, Valiante F, Masiero M, DeBoni M, Della Libera G, Burlin A. Pepsinogen A/Pepsinogen C or Pepsinogen A multiplied by gastrin in the diagnosis of gastric cancer. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:194-206.
38. Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM. Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:537-540.
39. www.biohithealthcare.com/About US/History: Aggressive innovation and patenting strategy. www.biohithealthcare.com/Scientific/Literature/Suovaniemi O:Automated instrumentation for clinical and research laboratories.
40. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6:207-208.
41. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26: Suppl 1:31-34.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-664.
43. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1005-1009.
44. Savarinoa V, Vignierib S, Cella G. The 13C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1999;45:118-122 doi:10.1136/gut.45.2008.i18
45. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(2):138-141.
46. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007; 12(3):231-237.
47. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(2):280-322.
48. Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, Koike T, Ohara S, Sipponen P, Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and a normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009;15 (7):853-859.
49. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor P, Liang H, Dawsey S, Liu B, Fan JH, Abnet C. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009;58:636-42. doi:10.1136/gut.2008.168641.
50. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Yamamichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori levels. *Int J Cancer* 2008; 123: 917 – 926.

19. JULKAISUPÄIVÄ

GastroPanel® Pepsinogeeni I käyttöohje
Versio 4.0, syyskuu 2016.

20. TAKUU

Valmistaja lupaa korvata kaikki sen tuotteissa löydetyt viat ("Viallinen tuote"), jotka johtuvat epäsovivista materiaaleista tai huolimattomasta valmistustyöstä, mikä estää tuotteen mekaanisen toiminnan tai tarkoitetun käytön, mukaanlukien, muttei rajoitettuna vain, toiminnot, jotka on lueteltu valmistajan antamassa tuoteselostuksessa. TAKUU TULLAAN SILTI PITÄMÄÄN RAUENNEENA, JOS VIAN HUOMATAAN AIHEUTUNEEN VIRHEELLISESTÄ KÄSITTELYSTÄ, VÄÄRINKÄYTÖSTÄ, TAHALLISESTA VAHINGOITTAMISESTA, VÄÄRÄSTÄ SÄILYTYKSESTÄ, TAI KÄYTÖSTÄ ANNETTUIEN SPESIFIKAATIOIDEN TAI RAJOITUSTEN ULKOPUOLISEEN TARKOITUKSEEN TAI KÄYTTÖOHJEEN VASTAISESTI.

Tämän jakelijalle myönnetyn takuun kesto on määritetty Tuotteen käyttöoppaassa, ja se alkaa siitä päivästä, kun Valmistaja lähettää kyseisen Tuotteen. Tulkinnasta johtuvien epäselvyyksien kyseessä ollessa englanninkielinen versio on voimassa.

Tämä Biohitin diagnostinen testi on valmistettu standardien ISO 9001 / ISO 13485 laadunhallintajärjestelmän mukaisesti ja se on läpäissyt kaikki tuotteeseen liittyvät laadunvarmistustoimenpiteet.

21. TILAUSTIEDOT

GastroPanel®

Kat. nro 606 400

Pääkonttori

BIOHIT OYJ

Laippatie 1

00880 Helsinki, Suomi

Puh: +358 9 773 861

Faksi: +358 9 773 2867

Sähköposti: info@biohit.fi

www.biohithealthcare.com

MUISTIINPANOJA

22. MENETELMÄN LYHYT KUVAUS

Anna reagenssien tasaantua huoneenlämpöön.

Muista sekoittaa hyvin kaikki reagenssit ja näytteet juuri ennen pipetointia.

*

Pipetoi sekoittamisen jälkeen kuoppiin 100 µl 0-näyteliuosta, kalibraattoreita, kontrollia ja laimennettuja (1:20) potilasnäytteitä.

*

Inkuboi **60 minuuttia huoneenlämmössä ravistimessa (750 rpm).**

*

Pese kuopat kolme kertaa käyttämällä 350 µl laimennettua pesupuskuria.

*

Pipetoi kuoppiin 100 µl sekoitettua konjugaattia.

*

Inkuboi **60 minuuttia huoneenlämmössä ravistimessa (750 rpm).**

*

Pese kuopat kolme kertaa käyttämällä 350 µl laimennettua pesupuskuria.

*

Pipetoi kuoppiin 100 µl sekoitettua substraattia.

*

Inkuboi **30 minuuttia huoneenlämmössä.**

*

Pipetoi kuoppiin 100 µl sekoitettua pysäytysliuosta.

*

Lue tulos **450 nm:n** aallonpituudella 30 minuutin kuluessa.